

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Angeliq 1 mg/2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg estradiolia (valmisteessa estradiolihemihydraattina) ja 2 mg drospirenonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 46 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valmisteen kuvaus: Punainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on kirjaimet DL säännöllisessä kuusikulmiossa

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonikorvaushoito estrogeenin puutteen aiheuttamiin oireisiin postmenopausaalisille naisille yli vuoden kuluttua menopausista.

Osteoporoosin esto postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suuri murtumariski ja joille muut osteoporoosin estoon tarkoitetut lääkkeet eivät sovi tai ne ovat vasta-aiheisia.

(Ks. myös kohta 4.4.)

Valmisteen käytöstä yli 65-vuotiaiden naisten hoitoon on vähän kokemusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Naiset, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, tai naiset, jotka käyttävät jotain muuta jatkuvaa yhdistelmähoitoa, voivat aloittaa hoidon koska tahansa. Syklisestä, sekventiaalisesta yhdistelmähoidosta vaihtavat aloittavat Angeliq-hoidon edellisen hoidon lopettamista seuraavana päivänä.

Annostus

Yksi tabletti vuorokaudessa. Jokaisessa läpipainopakkauksessa on tabletit 28 vuorokauden hoitoa varten.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina nesteen kera. Ajoituksella ruokailuun nähden ei ole merkitystä. Hoito on jatkuvaa, eli kun yksi pakkaus tyhjenee, seuraava aloitetaan heti ilman taukoa. Tabletit tulisi ottaa samaan aikaan joka päivä. Jos tabletti unohtuu, se pitää ottaa mahdollisimman pian. Jos tablettien ottamisen väliin jäävä aika on yli 24 tuntia, ylimääräisiä tabletteja ei tarvitse ottaa. Jos useita tabletteja unohtuu, voi esiintyä välivuotoa.

Postmenopausaalisten oireiden hoitoon tulisi käyttää pienintä tehokkainta annosta. Niin hoidon aloituksessa kuin jatkohoidossa postmenopausaalisten oireiden hoitoon tulisi käyttää pienintä teholtaan riittävää annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. myös kohta 4.4).

Lisätieto erityisryhmille

Pediatriset potilaat

Angeliq-valmistetta ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten käyttöön.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen saatavilla olevan tiedon perusteella. Yli 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien naisten osalta katso kohta 4.4.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavat naiset sietävät hyvin drospirenonia (ks. kohta 5.2.). Naiset, joilla on vakava maksasairaus, eivät saa käyttää Angeliq-valmistetta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla naisilla havaittiin drospirenonialtistuksen suurenevan hiukan, mutta sillä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.2). Naiset, joilla on vakava munuaissairaus, eivät saa käyttää Angeliq-valmistetta (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- Selvittämättömästä syystä johtuva synnyttelinverenvuoto
- Todettu tai aiemmin sairastettu rintasyöpä tai rintasyöpäepäily
- Todettu estrogeenista riippuvainen pahanlaatuinen kasvain (kuten kohdun limakalvon syöpä) tai sen epäily
- Hoitamaton kohdun limakalvon hyperplasia
- Aiemmin sairastettu tai parhaillaan sairastettava laskimotukos (syvä laskimotukos, keuhkoembolia)
- Aktiivinen tai hiljattain ollut valtimotukossairaus (kuten angina pectoris tai sydäninfarkti)
- Akuutti tai aiemmin sairastettu maksasairaus, jos maksan toimintakokeiden arvot eivät ole normalisoituneet
- Todetut trombofiliset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos (ks. kohta 4.4)
- Vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Postmenopausaalisten oireiden hoito hormonikorvausvalmisteilla tulee aloittaa vain, jos oireet haittaavat elämän laatua. Hoidon riskit ja hyödyt tulisi arvioida tarkkaan vähintään vuosittain ja hormonikorvaushoitoa tulee jatkaa niin kauan, kun hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat.

Hormonikorvaushoitoon liittyvistä riskeistä ennenaikaisten vaihdevuosisien hoidossa on vain vähän näyttöä. Koska absoluuttinen riski on pieni nuoremmilla naisilla, heidän hyöty-riskisuhteensa saattaa kuitenkin olla suotuisampi kuin vanhempien naisten hyöty-riskisuhde.

Lääkärintarkastus/seuranta

Ennen hormonikorvaushoidon aloittamista ensimmäistä kertaa tai uudelleen on selvitettävä sekä potilaan henkilökohtainen että sukuanamneesi. Anamneesiin perustuen toteutettavassa kliinisessä lääkärintutkimuksessa (johon kuuluu myös gynekologinen tutkimus ja rintojen tutkiminen) on huomioitava valmisteen vasta-aiheet ja käyttöön liittyvät varoitukset. Suositellaan, että potilas käy hoidon aikana säännöllisesti lääkärintarkastuksissa, joiden tiheys ja sisältö harkitaan yksilöllisesti. Potilasta on neuvottava, millaiset muutokset rinnoissa on syytä mainita lääkärille tai sairaanhoitajalle. Rintojen tutkimukset, mukaan lukien sopivat kuvantamismenetelmät kuten mammografia, tulee tehdä voimassa olevien hyväksytyjen seulontasuositusten mukaisesti potilaan yksilöllisiä lääketieteellisiä tarpeita vastaten.

Tarkkailua vaativat tilat

Jos potilaalla on parhaillaan tai on ollut joku seuraavista sairauksista tai jos jokin niistä on pahentunut raskauden tai aiemman hormonihoidon aikana, tulisi potilaan tilaa seurata tarkasti, sillä ne voivat uusiutua tai pahentua Angeliq-hoidon aikana:

- leiomyooma (kohdun fibroomat) tai endometrioosi
- tromboemolian riskitekijät (ks. myöh.)
- estrogeenista riippuvaisten kasvainten riskitekijät, kuten rintasyöpä 1. polven sukulaisella (vanhemmalla, sisaruksella, lapsella)
- verenpainetauti
- maksasairaudet (kuten maksan adenooma)
- diabetes mellitus, liittyy siihen verisuonimuutoksia tai ei
- sappikivitauti
- migreeni tai (kova) päänsärky
- systeeminen lupus erythematosus (SLE)
- kohdun limakalvon hyperplasia anamneesissa (ks. myöh.)
- epilepsia
- astma
- otoskleroosi.

Syyt hoidon välittömään keskeyttämiseen

Hoito on keskeytettävä sekä vasta-aiheiden ilmaantuessa että seuraavissa tapauksissa:

- keltaisuus tai maksan vajaatoiminta
- merkittävä verenpaineen nousu
- ensimmäistä kertaa migreenin tyyppistä päänsärkyä
- raskaus.

Kohdun limakalvon hyperplasia ja syöpä

Jos naisella on kohtu tallella, pitkäaikainen hoito pelkillä estrogeeneilla lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä. Kohdun limakalvon syövän riskin on raportoitu suurentuneen pelkkää estrogeenia käyttävillä 2–12-kertaiseksi riippuen hoidonkestosta ja estrogeeniannoksesta verrattuna naisiin, jotka eivät käytä hormonihoitoa (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamisen jälkeen riski voi olla suurentunut vähintään 10 vuoden ajan.

Kuukauden/28 päivän kiertoon liitetty vähintään 12 päivän kestoinen keltarauhashormonijakso tai jatkuva estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoito ehkäisee pelkkää estrogeenia sisältävään hormonikorvaushoitoon liittyvää ylimääräistä riskiä naisilla, joilla kohtu on tallella.

Ensimmäisinä hoitokuukausina voi esiintyä läpäisyvuotoa ja tiputtelua. Jos läpäisyvuoto tai tiputtelu alkaa hoidon jatkuttua jo jonkin aikaa tai jatkuvat hoidon keskeyttämisestä huolimatta, vuodon syy täytyy selvittää, ja pahanlaatuisen sairauden poissulkeminen voi vaatia endometriumbiopsiaa.

Rintasyöpä

Kokonaisnäyttö osoittaa rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmävalmisteita tai pelkkää estrogeenia käyttävillä. Riski riippuu hoidon kestosta.

Estrogeenia ja progestageenia sisältävä yhdistelmähoito

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa Women's Health Initiative (WHI) -tutkimuksessa ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten meta-analysissä on yhdenmukaisesti todettu rintasyöpäriskin suurenemista naisilla, jotka käyttävät estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski suurenee noin kolmen (1-4) vuoden käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Pelkkä estrogeenikorvaushoito

Havainnointitutkimuksissa on pääsoin raportoitu pientä riskin lisääntymistä rintasyöpädiagnoosille, mutta riski on pienempi kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmän käyttäjillä (ks. kohta 4.8).

. Laajasta meta-analysistä saadut tulokset osoittivat, että suurentunut riski pienenee ajan myötä hoidon lopettamisen jälkeen. Aika riskin palautumiseen lähtötasolle, riippuu hormonikorvaushoidon kestosta. Hormonikorvaushoitoa käytettäessä yli viisi vuotta, riski voi kestää 10 vuotta tai pidempään.

Hormonikorvaushoito, erityisesti estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävä yhdistelmähoito, lisää mammografiakuvissa näkyvän rintarauhasen tiheyttä, mikä saattaa hankaloittaa rintasyövän radiologista toteamista.

Laskimotukokset

Laskimotukosten (syvien laskimotukosten ja keuhkoembolian) riski on hormonikorvaushoidon yhteydessä 1,3–3-kertainen. Laskimotukos on todennäköisempi ensimmäisen hoitovuoden aikana kuin myöhemmin (ks. kohta 4.8).

Laskimotukosten yleisesti tunnistettavia riskitekijöitä ovat estrogeenien käyttö, kohonnut ikä, suuri leikkaus, aiempi sairastettu laskimotukos tai sukhistoria, liikalihavuus ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), raskaus/lapsivuodeaika, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja syöpä. Mahdollisessa suonikohjujen ja laskimotukosten välisestä yhteydestä ei ole yksimielisyyttä.

Potilaalla, jolla on todettu trombofiilinen tila, on kohonnut laskimotukoksen riski, ja hormonikorvaushoito saattaa lisätä tätä riskiä. Hormonikorvaushoitoa ei sen vuoksi saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Kuten kaikille postoperatiivisille potilaille, ennaltaehkäiseviä toimia on harkittava leikkauksen jälkeisen laskimotukoksen ehkäisemiseksi. Jos suuri elektiivinen leikkaus johtaa pitkäaikaiseen liikkumattomuuteen, suositellaan hormonikorvaushoidon väliaikaista keskeyttämistä 4-6 viikkoa ennen leikkausta. Hormonikorvaushoitoa ei tule aloittaa uudestaan ennen kuin potilas on täysin liikuntakykyinen.

Naisille, joilla ei aiemmin ole ollut laskimotukosta mutta joiden 1. polven sukulaisella on ollut laskimotukos nuorella iällä, on tarjottava laskimotukoksen seulontaa. Seulonnan rajoituksista on kerrottava potilaalle (vain osa trombofiilisistä tiloista voidaan tunnistaa seulonnalla). Jos seulonnassa havaitaan trombofiilinen tila, joka

tunnistetaan sukuanamneesissa olevaksi laskimotukokseksi tai tila on vakava (esim. antitrombiinin, proteiini S:n tai proteiini C:n puutos tai näiden yhdistelmä), hormonikorvaushoitoa ei saa käyttää.

Jos potilaalla on pitkäaikainen antikoagulanttihoito, hormonikorvaushoidon hyöty-riskisuhde on arvioitava huolellisesti.

Jos potilaalle kehittyä hoidon alettua laskimotukos, lääkkeen käyttö on keskeytettävä. Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin heti, jos tromboemboliaan viittaavia oireita ilmenee (esim. jalan kivulias turvotus, äkillinen rintakipu tai hengenahdistus).

Sepelvaltimotauti

Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä sydäninfarktilta suojaavasta vaikutuksesta sepelvaltimotautia sairastavilla tai sairastamattomilla naisilla, jotka saivat estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeeniä sisältävää hormonikorvaushoitoa. Sepelvaltimotaudin suhteellinen riski on hieman suurentunut estrogeeniä ja keltarauhashormonia sisältävän hormonikorvaushoidon aikana. Koska sepelvaltimotaudin lähtötason absoluuttinen riski on vahvasti ikäsidonainen, estrogeenin ja keltarauhashormonin käytöstä johtuvia ylimääräisiä sepelvaltimotapauksia on hyvin vähän vaihdevuosi-ikää lähestyvillä terveillä naisilla, mutta niiden määrä on suurempi iäkkäämmillä naisilla.

Iskeeminen aivohalvaus

Iskeemisen aivohalvauksen riski on jopa 1,5 kertaa suurempi naisilla, jotka käyttävät estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa tai pelkkää estrogeenihoitoa. Suhteellinen riski ei muutu vaihdevuosien jälkeen iän myötä tai ajan kuluessa. Koska aivohalvausriski on vahvasti ikäsidonainen, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten aivohalvauksen kokonaisriski suurenee iän myötä (ks. kohta 4.8).

Munasarjasyöpä

Munasarjasyöpä on paljon harvinaisempi kuin rintasyöpä. Laajan meta-analyysin epidemiologinen näyttö viittaa siihen, että pelkästään estrogeeniä sisältäviä tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmää sisältäviä hormonihoitovalmisteita käyttävillä naisilla on hieman suurentunut riski, joka ilmenee viiden vuoden käytön jälkeen ja pienenee vähitellen käytön lopettamisen jälkeen. Jotkin toiset tutkimukset, kuten WHI-tutkimus, viittaavat siihen, että yhdistelmävalmisteiden käyttöön saattaa liittyä samanlainen tai hieman pienempi riski (ks. kohta 4.8).

Muut tilat

Estrogeenit voivat aiheuttaa nesteenkertymistä elimistöön: Tämän vuoksi potilaita, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa, on seurattava huolellisesti.

Naisia, joiden triglyseridiarvot ovat kohonneet, on seurattava tarkasti estrogeeni- tai hormonikorvaushoidon aikana. Estrogeenihoidon yhteydessä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu huomattavaa plasman triglyseridipitoisuuksien kohoamista joka johtaa haimatulehdukseen.

Estrogeenit lisäävät tyreoglobuliinin (TBG) määrää, minkä seurauksena kilpirauhashormonin kokonaismäärä verenkierrossa lisääntyy. Tämä on todettavissa proteiinia sitovan jodin (PBI), T₄-arvojen (määrittäminen radioimmunologisesti tai muulla menetelmällä) tai T₃-arvojen (määrittäminen radioimmunologisesti) avulla. T₃:n sitoutuminen resiniin vähenee, mikä heijastaa tyreoglobuliinin kohonnutta määrää. Vapaan T₄:n ja vapaan T₃:n pitoisuudet eivät muutu. Muiden sitovien proteiinien, esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin (CBG) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG), määrä seerumissa saattaa kohota ja johtaa vastaavasti verenkierrossa kohonneisiin kortikosteroidi- ja sukupuolihormoniarvoihin. Vapaat tai biologisesti aktiiviset

hormonipitoisuudet eivät muutu. Muiden plasman proteiinien (angiotensinogeeni/resiini, alfa₁-antitrypsiini, seruloplasmiini) määrä saattaa lisääntyä.

Hormonikorvaushoidon käyttö ei paranna kognitiivisia toimintoja. Jonkinlaista näyttöä on siitä, että todennäköisen dementian mahdollisuus lisääntyy yli 65-vuotiailla naisilla, jotka aloittavat estrogeenia ja keltarauhashormonia tai pelkkää estrogeenia sisältävän jatkuvasti käytettävän hormonikorvausvalmisteen käytön yli 65 vuoden ikäisenä.

Angeliq-valmisteen sisältämä keltarauhashormoni on aldosteroniantagonisti, jolla on heikko kaliumia säästävä vaikutus. Useimmilla potilailla ei ole odotettavissa seerumin kaliumtason kohoamista. Eräässä tutkimuksessa joidenkin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja kaliumia säästäviä lääkkeitä (kuten ACE:n estäjä, angiotensiini II reseptorin antagonistia tai ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä) käyttävien potilaiden seerumin kaliumtasot nousivat hieman, mutteivät merkittävästi drospirenonin käytön aikana. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa seerumin kaliumtaso ensimmäisen hoitokuukauden aikana niillä potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa ja joiden kaliumpitoisuus seerumissa on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla, ja varsinkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti kaliumia säästäviä lääkkeitä. (ks. myös kohta 4.5).

Angeliq-valmiste saattaa aldosteroniantagonistina alentaa verenpainetta naisilla, joilla on kohonnut verenpaine (ks. kohta 5.1). Angeliq-valmistetta ei tule käyttää kohonneen verenpaineen hoitoon. Kohonnutta verenpainetta sairastavia tulee hoitaa verenpainetaudin hoito-ohjeiden mukaan.

Maksaläiskiä saattaa joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on ollut aiemmin raskauden aikana. Hormonikorvaushoidon aikana on syytä välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyä, jos on taipumusta maksaläiskisiin.

Tämän lääkevalmisteen jokainen tabletti sisältää 46 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomioitavaa: Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muiden lääkkeiden vaikutus Angeliq-valmisteeseen

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama tehon heikkeneminen):

Estrogeenien (ja keltarauhashormonien) metabolia saattaa kiihtyä kun niitä käytetään yhdessä sellaisten aineiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, erityisesti sytokromi P450 -entsyymejä. Näitä ovat esimerkiksi kouristuksia ehkäisevät lääkkeet (kuten barbituraatit, fenytoiini, primodoni, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (kuten rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirentsi) ja mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Estrogeenien ja keltarauhashormonien nopeutunut metabolia saattaa heikentää niiden kliinistä vaikutusta ja vaikuttaa vuotoihin.

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan lääkehoidon päätyttyä

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan:

Useat HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteaasin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta.

Aineet jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-inhibiittorit):

Voimakkaat tai kohtalaiset CYP3A4-inhibiittorit kuten atsolisieniläkkeet (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli), verapamiili, makrolidit (esim. klaritromysiini, erytromysiini), diltiatseemi ja greippimehu voivat lisätä keltarauhashormonien tai/ ja estrogeenien plasmapitoisuuksia.

Moniannostutkimuksessa, jossa samanaikaisesti annettiin drospirenonia (3 mg/vrk) ja estradiolia (1,5 mg/vrk) yhdessä ketokonatsolin (voimakas CYP3A4-inhibiittori) kanssa 10 päivän ajan, lisäsivät drospirenonin vuorokausialtistusta [AUC(0-24h)] 2,30-kertaiseksi (90 % CI: 2,08, 2,54). Vaikutusta estradioliin ei havaittu vaikka sen heikomman metaboliitin estronin AUC(0-24h)-arvo kasvoi 1,39-kertaiseksi (90 % CI: 1,27, 1,52).

Angeliq-valmisteen vaikutus muihin lääkkeisiin

Drospirenoni pystyy *in vitro* estämään heikkoja tai kohtalaisia sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4.

Perustuen *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksiin, joissa vapaaehtoiset naiset käyttivät omepratsolia, simvastatiinia tai midatsolamia, ei ole todennäköistä, että drospirenonin antoon annoksella 3 mg liittyisi kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta sytokromi P450 -entsyymien kautta metaboloituvien muiden lääkkeiden kanssa.

Angeliq-valmisteen yhteiskäyttö ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden tai ACE:n estäjien tai angiotensiini II -reseptorin antagonistien kanssa ei todennäköisesti suurena seerumin kaliumpitoisuuksia. Kaikkien näiden kolmen erityyppisen lääkkeen samanaikainen käyttö saattaa hieman suurentaa seerumin kaliumpitoisuuksia, mikä selvimmin tulee esille diabetesta sairastavilla naisilla.

Naisilla, joiden verenpaine on kohonnut, verenpaine saattaa laskea tavallista enemmän käytettäessä sekä Angeliq-valmistetta että verenpainetta alentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriokokeet

Sukupuolihormonien käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattineuvainvaihdon parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä laboratorioarvojen normaalialueella. Drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden ja plasman aldosteronin lisääntymistä lievän antimineralokortikoidiaktiivisuutensa seurauksena.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angeliq-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Jos potilas tulee raskaaksi Angeliq-hoidon aikana, valmisteeseen käyttö on lopetettava heti. Drospirenonin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa sillä on todettu olevan toksisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohtaa 5.3). Ei tiedetä, onko valmisteeseen käytöstä ihmisille vastaavaa vaaraa. Useimmat epidemiologiset tutkimukset, joista voi tehdä johtopäätöksiä sikiön tahattomasta altistuksesta estrogeenin ja muiden keltarauhashormonien yhdistelmille, eivät ole viitanneet teratogeenisiin eivätkä sikiötoksisiin vaikutuksiin.

Imetys

Angeliq-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Angeliq-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Tiedot perustuvat kliinisiin tutkimustietoihin. Haittavaikutukset kirjattiin seitsemässä faasin III kliinisessä tutkimuksessa (n = 2424 naista) ja niiden katsottiin ainakin mahdollisesti liittyvän Angeliq-valmisteeseen (estradioliannos 1 mg / drospirenoniannos 0,5 mg, 1,2 mg tai 3 mg) käyttöön.

Kaikkein yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat rintakipu (> 10 %) ja ensimmäisten kuukausien aikana vuoto ja tiputtelu (> 10 %). Vuotohäiriöt loppuvat yleensä hoidon jatkuessa (ks. kohta 5.1). Hoidon jatkuessa vuotojen tiheys vähenee.

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Veri ja imukudos			Anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu tai lasku, anoreksia, lisääntynyt ruokahalu, hyperlipemia	
Psykkiset häiriöt	Masennus, emotionaalinen labiiteetti, hermostuneisuus	Unihäiriöt, ahdistus, libidon heikkeneminen	
Hermosto	Päänsärky	Parestesia, huonontunut keskittymiskyky, heitehuimaus	Kiertohuimaus
Silmät		Silmäsairaus, näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus
Sydän		Sydämentykytys	
Verisuonisto		Embolia, laskimotukos, hypertensio, migreeni, tromboflebiitti, suonikohjut	

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	
Ruoansulatuselimistö	Mahakipu, pahoinvointi, mahan turpoaminen	Ruoansulatuskanavan sairaus, ripuli, ummetus, oksentelu, suun kuivuminen, ilmavaivat, makuhäiriöt	
Maksa ja sappi		Poikkeavat maksan toimintakoetulokset	Sappikivitauti
Iho ja ihonalainen kudος		Ihon sairaudet, akne, alopesia, kutina, ihottuma, hirsutismi, hiusten sairaudet	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu, selkäsärky, nivelkipu, lihaskouristukset	Myalgia
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsateiden sairaudet, virtsatieinfektio	
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen hyvänlaatuiset kasvaimet, rintojen suureneminen, suurentuneet kohdun leiomyoomat, hyvänlaatuinen kohdunkaulan kasvain, kuukautishäiriöt, emätinerite	Rintasyöpä, kohdun limakalvon hyperplasia, hyvänlaatuinen kohdun kasvain, maitorauhasen rakkulatauti, kohdun sairaudet, munasarjojen sairaudet, kohdunkaulan sairaudet, lantion kipu, vulvovaginaalihäiriöt, vaginiitti, emättimen kuivuus, emättimen hiivasieni-infektio	Munanjohtimen tulehdus, galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, paikallinen turvotus	Yleistynyt turvotus, rintakipu, sairauden tunne, lisääntynyt hikoilu	Vilunväristykset

Sopivinta MedDRA-termiä on käytetty kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta ja sen synonyymeja tai sairauteen liittyviä muita tiloja.

Lisätietoa erityisväestöryhmistä

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa tutkija luokitteli seuraavat haittavaikutukset ainakin mahdollisesti Angeliq-hoitoon liittyviksi kohonnutta verenpainetta sairastavilla naisilla:

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt
Hyperkalemia

Sydänhäiriöt
Sydämen vajaatoiminta, eteislepatus, QT-välin pidentyminen, kardiomegalia

Tutkimukset

Veren aldosteronipitoisuuden suureneminen

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu hormonihoidoalaimisteiden käytön yhteydessä: kyhmyruusu, erythema multiforme, maksaläiskä ja hemorraginen dermatiitti.

Rintasyöpäriski

- Estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoitoa yli 5 vuoden ajan käyttävillä naisilla on todettu jopa kaksinkertainen rintasyövän diagnoosin riski.
- Pelkkää estrogeenia käyttävien naisten lisääntynyt sairastumisriski on pienempi kuin yhdistelmähormonikorvaushoitoa käyttävien.
- Hoidon kesto vaikuttaa riskin suuruuteen (ks. kohta 4.4).
- Absoluuttiset riskiestimaatit, jotka perustuvat laajimman satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (WHI-tutkimus) ja prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajimman meta-analyysin tuloksiin, on esitetty alla.

Prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten laajin meta-analyysi

Rintasyövän arvioitu lisäriski viiden vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi (BMI) on 27 (kg/m²)

Ikä hormoni korvaus hoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus viiden vuoden aikana 1 000 henkilöä kohden, kun henkilöt eivät olleet koskaan käyttäneet HRT-hoitoa (ikä 50- 54 vuotta)^a	Riskisuhde	Tapausten lisäys 5 vuoden jälkeen 1 000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50	13,3	1,2	2,7
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50	13,3	1,6	8,0

^a Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).
Huom: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

Rintasyövän arvioitu lisäriski 10 vuoden käytön jälkeen naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²)

Ikä hormonikorvaushoidon alussa (vuotta)	Ilmaantuvuus 10 vuoden aikana 1000 naista kohden, kun henkilöt eivät ole koskaan käyttäneet HRT- hoitoa (ikä 50- 59 vuotta)*	Riskisuhde	Tapausten lisäys 10 vuoden jälkeen 1000 hormonikorvaushoidon käyttäjää kohden
		Pelkkä estrogeenikorvaushoito	
50	26,6	1,3	7,1
		Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito	
50	26,6	1,8	20,8

* Vertailukohtana käytetty esiintymistiheyttä Englannissa vuonna 2015 naisilla, joiden painoindeksi on 27 (kg/m²).

Huom.: Koska taustatietona käytetty rintasyövän esiintymistiheys vaihtelee EU-maissa, myös lisääntyneiden rintasyöpätapausten määrä vaihtelee samassa suhteessa.

USA:n WHI-tutkimukset - rintasyövän ylimääräinen riski 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuosia)	Ilmaantuvuus lumelääkehaaraan kuuluvaa 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhte & 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana (95 %:n luottamusväli)
		CEE (pelkkä estrogeeni)	
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) ^a
		CEE + MPA (estrogeeni & keltarauhashormoni)^b	
50–79	14	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0-9)

^a WHI-tutkimus naisilla, joilla ei ole kohtua; ei havaittu rintasyövän suurentunutta riskiä.

^b Kun analyysi rajattiin naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikorvaushoitoa ennen tutkimusta, suurentunutta riskiä ei ilmaantunut viiden ensimmäisen hoitovuoden aikana, mutta 5 vuoden jälkeen riski oli suurempi kuin niillä, jotka eivät käyttäneet hormonikorvaushoitoa.

Kohdun limakalvon syöpäriski

Postmenopausaaliset naiset, joilla on kohtu tallella

Kohdun limakalvon syöpäriski on noin 5 naisella tuhannesta naisesta, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa. Jos naisella on kohtu tallella, pelkkää estrogeenia sisältävää hormonikorvaushoitoa ei suositella, koska se suurentaa kohdun limakalvon syöpäriskiä (ks. kohta 4.4). Pelkkää estrogeenia sisältävän hoidon kestosta ja estrogeenin annoksesta riippuen kohdun limakalvosyövän suurentunut riski pelkkää estrogeenihoitoa käyttävillä vaihteli epidemiologisessa tutkimuksessa 5-55 ylimääräiseen tapaukseen, jotka diagnosoitiin tuhatta 50–65-vuotiasta naista kohti.

Keltarauhashormonin liittäminen pelkkää estrogeenia sisältävään hoitoon vähintään 12 päiväksi kiertoa kohti voi estää riskin suurenemisen. Million Women Study -tutkimuksessa viiden vuoden ajan käytetty yhdistelmähormonikorvaushoito (sekventiaalinen tai jatkuva) ei suurentanut kohdun limakalvon syöpäriskiä (suhteellinen riski 1,0 (0,8–1,2)).

Munasarjasyöpä

Pelkkää estrogeenia sekä estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävään hormonikorvaushoitoon on liittynyt munasarjasyöpädiagnoosin hieman suurentunut riski (ks. kohta 4.4).

52 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin, että hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla oli suurempi munasarjasyövän riski kuin naisilla, jotka eivät olleet koskaan saaneet hormonikorvaushoitoa (riskisuhte 1,43, 95 % luottamusväli 1,31–1,56). Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka saavat hormonikorvaushoitoa viisi vuotta, tämä aiheuttaa noin yhden lisätapauksen 2000 käyttäjää kohden. Naisilla, joiden ikä on 50–54 vuotta ja jotka eivät saa hormonikorvaushoitoa, munasarjasyöpä todetaan viiden vuoden aikana noin kahdella naisella 2000:sta.

Laskimotukosriski

Hormonikorvaushoitoon liittyy laskimotukoksen eli syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian suhteellisen riskin suureneminen 1,3–3-kertaiseksi. Tällaisen tapahtuman esiintyminen on todennäköisempää hormonikorvaushoidon käytön ensimmäisenä vuonna (ks. kohta 4.4). Seuraavassa on esitetty WHI-tutkimustulokset:

WHI-tutkimukset - laskimotukoksen ylimääräinen riski 5 vuoden käytön aikana

Ikäjakauma	Ilmaantuvuus	Riskisuhte &	Ylimääräisiä tapauksia
------------	--------------	--------------	------------------------

(vuosia)	lumelääkehaaraan kuuluvaa 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	95 %:n luottamusväli	hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana
		Pelkkää estrogeenia^a	
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)
		Oraalinen estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistelmähoito	
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

^a Tutkimus naisilla, joilla ei ollut kohtua.

Sepelvaltimotautiriski

Sepelvaltimotautiriski on hieman suurentunut estrogeeniä ja keltarauhashormonia sisältävän hormonikorvaushoidon käyttäjillä, jotka ovat yli 60-vuotiaita (ks. kohta 4.4).

Iskeemisen aivohalvauksen riski

Pelkkää estrogeeniä sekä estrogeeniä ja keltarauhashormonia sisältävän hoidon käyttöön liittyy jopa 1,5-kertainen suhteellinen aivohalvausriski. Hemorragisen aivohalvauksen riski ei suurene hormonikorvaushoidon aikana.

Tämä suhteellinen riski ei ole riippuvainen iästä tai hoidon kekestä, mutta koska lähtötason riski on vahvasti ikäsidonainen, hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten yleinen aivohalvausriski suurenee iän myötä (ks. kohta 4.4).

WHI-tutkimuksen yhdistetyt tulokset - Aivohalvauksen^a ylimääräinen riski yli 5 vuoden käytön jälkeen

Ikäjakauma (vuosia)	Ilmaantuvuus lumelääkehaaraan kuuluvaa 1000 naista kohti 5 vuoden aikana	Riskisuhde & 95 %:n luottamusväli	Ylimääräisiä tapauksia hormonikorvaushoitoa käyttänyttä 1000 naista kohti 5 vuoden aikana
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

^a Iskeemisen aivohalvauksen ja hemorragisen halvauksen välillä ei tehty eroa.

Estrogeeni-keltarauhashormonihoidon aikana on todettu myös muita haittavaikutuksia:

- sappirakon sairaus
- ihon ja ihonalaiskudoksen sairaudet: maksaläiskät, erythema multiforme, kyhmyruusu, vaskulaarinen purppura
- todennäköinen dementia yli 65-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin vapaaehtoisia miehiä, enintään 100 mg:n drospirenoniannokset olivat hyvin siedettyjä. Yhdistelmäehkäisytablettien käytöstä saatujen kokemusten perusteella yliannostus voisi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua ja - nuorille tytöille ja joillekin naisille - verenvuotoa emättimestä. Spesifistä vasta-ainetta ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi G03FA17

Estradioli

Angeliq-valmiste sisältää synteettistä 17 β -estradiolia, joka on kemiallisesti ja biologisesti identtistä ihmisen endogeenisen estradiolin kanssa. Se korvaa menopausaalisten naisten vähentynyttä estrogeenin eritystä ja lievittää menopaussin oireita. Estrogeenit estävät menopaussin ja ovariektomian jälkeistä luukatoa.

Drospirenoni

Drospirenoni on synteettinen keltarauhashormoni.

Koska estrogeenit edistävät kohdun limakalvon kasvua, pelkkä estrogeenihoito lisää kohdun limakalvon hyperplasian ja syövän riskiä. Keltarauhashormonin käyttö vähentää, muttei poista, estrogeenin aiheuttaman kohdun limakalvon hyperplasian riskiä naisilla, joiden kohtu on tallella.

Drospirenonilla on aldosteroniantagonistivaikutus, josta johtuen natriumin ja veden erittyminen elimistöstä saattaa lisääntyä.

Eläinkokeissa drospirenonilla ei ole todettu olevan estrogeenista, glukokortikoidi- eikä antiglukokortikoidivaikutusta.

Tietoa kliinisistä tutkimuksista

- Estrogeenin puutteesta johtuvien oireiden lievittyminen ja vuotokäyttäytyminen

Menopaussoireet lievittyivät jo muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Kun hoitoa oli jatkunut 10–12 kuukautta, 73 prosentilla naisista ei ollut kuukautisia. Läpäisyvuotoa ja/tai tiputteluvuotoa oli ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana 59 prosentilla ja 10–12 kuukauden hoidon jälkeen 27 prosentilla naisista.

- Osteoporoosin ehkäisy

Menopaussin aikaiseen estrogeenin puutteeseen liittyy luun metabolian kiihtyminen ja luumassan väheneminen. Estrogeenin vaikutus luun mineraalitiheyteen riippuu annoksen suuruudesta. Suojavaikutus näyttää jatkuvan niin kauan kuin hoitoa jatketaan. Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen luumassa vähenee samalla nopeudella kuin hormonikorvaushoitoa käyttämättömillä naisilla.

WHI-tutkimuksen ja meta-analysoitujen tutkimusten perusteella pääasiallisesti terveiden naisten hormonikorvaushoito, joka sisältää pelkkää estrogeenia tai yhdistelmähoito, jossa estrogeenihoitoon on liitetty keltarauhashormoni, vähentää lonkan, nikamien ja muiden osteoporoottisten murtumien riskiä.

Hormonikorvaushoito saattaa myös estää murtumia naisilla, joiden luun tiheys on pieni ja/tai joilla on todettu osteoporoosi. Näyttö tästä on kuitenkin suppeampaa.

Kahden vuoden Angeliq-hoidon jälkeen osteopeenisten potilaiden lonkkaluun mineraalitiheys (bone mineral density, BMD) oli lisääntynyt $3,96 \pm 3,15$ % (keskiarvo \pm keskihajonta) ja muiden $2,78 \pm 1,89$ % (keskiarvo \pm keskihajonta). 94,4 prosentilla osteopeenisistä potilaista ja 96,4 prosentilla muista potilaista lonkan alueen BMD-arvo pysyi ennallaan tai suureni hoidon aikana.

Angeliq-valmiste vaikutti myös lannerangan BMD-arvoon. Kahden vuoden kuluttua osteopeenisten naisten lannerangan BMD-arvo oli kasvanut $5,61 \pm 3,34$ % (keskiarvo \pm keskihajonta) ja muiden $4,92 \pm 3,02$ % (keskiarvo \pm keskihajonta). Lantion alueen BMD-arvo pysyi ennallaan tai suureni hoidon aikana 100 prosentilla osteopeenisistä potilaista ja 96,4 prosentilla muista.

- Antimineraalikortikoidivaikutus

Drospirenonilla on aldosteroniantagonistisia ominaisuuksia, jotka saattavat aiheuttaa kohonnutta verenpainetta sairastaville naisille verenpainetta alentavan vaikutuksen. Lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa Angeliq-hoitoa 8 viikon ajan saaneiden kohonnutta verenpainetta sairastavien postmenopausaalisten naisten (n=123) systolinen/diastolinen verenpaine aleni merkitsevästi (poliklinikalla mitattu verenpaine vs. tutkimuksen alussa mitattu verenpaine $-12/-9$ mmHg, ero lumelääkkeeseen $-3/-4$ mmHg; 24 h:n ambulatoorinen verenpaineenmittaus vs. tutkimuksen alku $-5/-3$ mmHg, ero lumelääkkeeseen $-3/-2$ mmHg).

Angeliq-valmistetta ei tule käyttää verenpaineen hoitoon. Kohonnutta verenpainetta sairastavia tulee hoitaa verenpainetaudin hoito-ohjeiden mukaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Drospirenoni

- Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Kerta-annoksen jälkeinen seerumin huippupitoisuus, keskimäärin $21,9$ ng/ml, saavutetaan noin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Toistuvien annosten jälkeen vakaan tilan pitoisuus on suurimmillaan $35,9$ ng/ml noin 10 vuorokauden kuluttua. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 76–85 %. Lääkkeen otto ruokailun yhteydessä ei vaikuta sen hyötyosuuteen.

- Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin pitoisuus seerumissa laskee kahdessa vaiheessa, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 35–39 tuntia. Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin mutta ei sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3–5 % seerumissa olevan lääkeaineen kokonaispitoisuudesta on vapaana steroidina. Drospirenonin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on $3,7$ – $4,2$ l/kg.

- Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu täydellisesti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, joka muodostuu laktonirenkaan auetessa, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti, joka muodostuu pelkistymällä ja sitä seuraavalla sulfataatiolla. Molemmat päämetaboliitit ovat farmakologisesti inaktiivisia. Drospirenonia muodostuu myös oksidatiivisen metabolian kautta, jota katalysoi CYP3A4.

- Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumista on 1,2–1,5 ml/min/kg, ja siinä esiintyy noin 25 prosentin yksilöllistä vaihtelua. Vain murto-osa drospirenonista erittyy muuttumattomana. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suunnilleen suhteessa 1,2:1,4. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 40 tuntia.

- Vakaa tila ja lineaarisuus

Päivittäisen oraalisen Angeliq-annostelun jälkeen drospirenonipitoisuus saavuttaa vakaan tilan noin 10 vuorokauden kuluttua. Drospirenonin terminaalista puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen seerumin drospirenonipitoisuus kumuloituu noin kaksin- tai kolminkertaiseksi. Vakaassa tilassa seerumin keskimääräinen drospirenonipitoisuus vaihtelee Angeliq-tablettien ottamisen jälkeen välillä 14–36 ng/ml. Drospirenonin farmakokinetiikka on suhteessa annoksen suuruuteen drospirenoniannoksen ollessa 1–4 mg.

Estradioli

- Imeytyminen

Suun kautta otettu estradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Suuri osa siitä metaboloituu imeytymisen ja maksan ensikierron aikana. Siksi suun kautta otetun estrogeenin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on vain noin 5 % annoksesta. Maksimipitoisuus on noin 22 pg/ml ja se saavutetaan 6–8 tunnin kuluttua Angeliq-valmisteen oraalista kerta-annoksesta. Estradiolin biologinen hyötyosuus on sama riippumatta siitä, otetaanko lääke ruokailun yhteydessä vai tyhjän mahaan.

- Jakautuminen

Angeliq-valmisteen oraalisen annostelun jälkeen seerumin estradiolipitoisuus muuttuu 24 tunnin annosvälin aikana hitaasti. Veren suuren estrogeenisulfaatti- ja glukuronidipitoisuuden ja enterohepaattisen uudelleen kierron yhteisvaikutuksesta estradiolin terminaalinen puoliintumisaika on oraalisen annostelun jälkeen noin 13–20 tuntia.

Estradioli sitoutuu epäspesifisesti seerumin albumiiniin ja spesifisesti sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Vain noin 1–2 % verenkierron estradiolista on vapaana steroidina ja 40–45 % estradiolista on sitoutuneena SHBG:iin. Kerta-annoksena laskimoon annetun estradiolin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1 l/kg.

- Biotransformaatio

Estradioli metaboloituu nopeasti, ja siitä muodostuu estronin ja estronisulfaatin lisäksi runsaasti muitakin metaboliitteja ja konjugaatteja. Estroni ja estrioli ovat estradiolin farmakologisesti aktiivisia metaboliitteja, mutta vain estronia on plasmassa merkittävänä pitoisuuksina. Estronin pitoisuus seerumissa on noin kuusinkertainen estradioliin verrattuna. Seerumin estronikonjugaattipitoisuudet ovat noin 26 kertaa suuremmat kuin vastaavat vapaan estronin pitoisuudet.

- Eliminaatio

Metabolisen puhdistuman on todettu olevan noin 30 ml/min/kg. Estradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen, ja niiden puoliintumisaika on noin 1 vuorokausi.

- Vakaa tila ja lineaarisuus

Päivittäisen oraalisen Angeliq-annostelun jälkeen estradiolipitoisuus saavuttaa vakaan tilan noin viiden vuorokauden kuluttua. Seerumin estradiolipitoisuus kumuloiduu noin kaksinkertaiseksi. Suun kautta otettu estradioli aiheuttaa SHBG:n muodostusta, mikä vaikuttaa sen jakautumiseen seerumin proteiinien kesken, lisää SHBG:iin sitoutuvaa osuutta ja vähentää albumiiniin sitoutuvaa ja sitoutumatonta osuutta. Tällä perusteella estradiolin farmakokinetiikka lienee Angeliq-valmisteen oraalisen annostelun jälkeen epälineaarinen. Kun Angeliq-valmisteen annosväli on 24 tuntia, seerumin keskimääräinen vakaan tilan estradiolipitoisuus vaihtelee välillä 20–43 pg/ml. Estradiolin farmakokinetiikka on suhteessa annoksen suuruuteen estradioliannoksen ollessa 1–2 mg.

Erityisryhmät

- Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Naisryhmä, johon kuului 10 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa potilasta (Child Pugh B) sekä 10 tervettä naista, osallistui tutkimukseen, jossa selvitettiin 3 mg drospirenonia ja 1 mg estradiolia sisältävän suun kautta otetun kerta-annoksen farmakokinetiikkaa. Ryhmä oli vakioitu iän, painon ja tupakointikäyttäytymisen suhteen. Seerumin keskimääräiset drospirenonipitoisuus-aikaprofiilit vastasivat toisiaan molemmissa ryhmissä niin imeytymis- kuin jakautumisvaiheen aikana. Myös C_{max} - ja t_{max} -arvot vastasivat toisiaan. Näiden tietojen perusteella arvioidaan, ettei maksan vajaatoiminta vaikuta imeytymisnopeuteen. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 1,8 kertaa pidempi. Heillä havaittiin myös 50 %:n väheneminen suun kautta otetun lääkkeen puhdistumassa (CL/F) verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta on normaali.

- Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Drospirenonin (3 mg päivässä 14 päivän ajan) farmakokinetiikkaa tutkittiin naisilla, joilla munuaiset toimivat normaalisti, sekä naisilla, jotka sairastivat joko lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Hoidon vaiheessa, jossa oli saavutettu drospirenonin vakaa tila, seerumin drospirenoniarvot ryhmässä, jossa oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia (kreatiniinipuhdistuma CLCr 50–80 ml/min), vastasivat drospirenoniarvoja, jotka saatiin ryhmässä, jonka jäsenillä munuaiset toimivat normaalisti (CLCr > 80 ml/min). Seerumin drospirenoniarvot olivat keskimäärin 37 % suuremmat keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CLCr 30–50 ml/min) sairastavien ryhmässä kuin verrokeilla. Lineaarinen regressioanalyysi drospirenonin AUC-arvoista (0–24 h) suhteessa kreatiniinin puhdistumaan osoittivat, että drospirenoniarvot suurenevät 3,5 %, kun kreatiniinin puhdistuma laskee 10 ml/min. Edellä olevalla lievällä nousulla ei oleteta olevan kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Drospirenonilla ja estradiolilla tehdyissä eläinkokeissa on tullut esille odotetut estrogeeniset ja gestageeniset vaikutukset. Prekliinistä lisätietoa, jolla olisi merkitystä lääkemääräystä tehtäessä, ei ole vaan kaikki tieto on tuotu esille valmisteyhteenvedon muissa kohdissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin: Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, esigelatinoitu maissitärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti (E470b).

Kalvopäällyste: Hypromelloosi (E464), makrogoli 6000, talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

28 tabletin läpipainopakkaus, joka on valmistettu läpinäkyvästä polyvinyylikalvosta (250 µm) ja alumiinifoliosta (20 µm).

Kalenteripakkaus, jossa on joko 28 tablettia tai 3 x 28 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18158

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.10.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.9.2020